# رادیوایمونوتراپی با ذرات آلفا برای درمان سرطان

**مریم ناجی**
دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## چکیده

رادیوایمونوتراپی(RIT)[1] با ذرات آلفا که آهنگ انتقال خطی انرژی (LET) [2] بالا و برد کوتاهی دارند، و می توانند تنها با چند برخورد موجب مرگ سلولی شوند، برای کنترل بیماری های متاستاتیک، بدخیمی های خونی مثل انواع لوکمی و لنفوم و درمان های موضعی سرطان مثل درمان درون صفاقی بسیار مناسب است. از بین رادیوایزوتوپ های مناسب کارهای درمانی، $^{213}Bi$ به دلیل قابلیت دسترسی از طریق ژنراتور $^{225}Ac$- $^{213}Bi$ بیشترین کاربرد را پیدا کرده است. فارماکوکنتیک رادیو ایمونوکونژوگه ها(RIC) [3] پیچیده و پیش بینی آنها مشکل است. این مسأله به طور مستقیم به نوع تومور، میل ترکیبی نسبی و نوع آنتی بادی منوکلونال (MAb) [4] دارد. برای افزایش تراکم در تومور و کاهش آن در سلول های سالم راهکارهای مختلفی ابداع شده است که از آن جمله می توان به روش های پیش هدفگیری[5]، استفاده ازRIC ها به صورت لیپوزومال، استفاده از رادیونوکلئیدهایی که جذب اختصاصی در بافت تومور دارند و بکارگیری عوامل بلوکه کننده ی آدرنرژیک بتا[6] را نام برد.
برای بدست آوردن یک مقیاس بندی برای دوز داروی اعمالی، داشتن درک صحیحی از چگونگی بر همکنش ذرات آلفا در سلول، میکرودوزیمتری، ضروری به نظر می رسد. اما معمولاً توزیع ماکروسکوپیک رادیوایزوتوپ ها با روش های تصویربرداری یا نمونه برداری تعیین می شود و سپس با استفاده از مدل های ریاضی یا روش های شبیه سازی های دوز اندام های مختلف محاسبه می شود. کارازمایی بالینی این روش ازسال ۱۹۹۶ آغاز شده و گروه های تحقیقاتی بهبود انواع سرطان با کمترین آسیب جانبی را گزارش کرده اند. تحقیقات گسترده ای برای بهینه سازی ترکیب RIC و دوزهای مورد استفاده ی آن به منظور تولید انبوه چنین رادیوداروهایی در حال انجام است
(مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۳، شماره ۱۰، بهار ۸۵ : ۱۰۰-۹۰)

**واژگان کلیدی:** ذره آلفا، رادیوایمونوتراپی، رادیوایمونوکونژوگه، دوزیمتری، میکرودوزیمتری

### ۱- مقدمه

روش های سنتی درمان سرطان مثل رادیوتراپی و شیمی درمانی اختصاصی نیستند و به دلیل سمیتی که در بافت های سالم ایجاد می کنند، نمی توانند به عنوان یک درمان شفابخش مطرح شوند. تلاش های زیادی صورت گرفته تا شاخص درمان یعنی نسبت تأثیرروش درمانی روی تومور به بافت سالم افزایش یابد و در این راستا معمولاً دو استراتژی اتخاذ می گردد: استعمال منطقه ای دارو و اتصال عامل سیتوتوکسیک به یک مولکول حامل که به طور اختصاصی یا ترجیحی در سلول سرطانی فعال گردد. از این رو رادیونوکلئیدتراپی هدفگیری

1- Radioimmunotherapy (RIT)
2- Linear Energy Transfer
3- RadioImmunoConjugate (RIC)
4- Monoclonal Antibody (MAb)
5- Pretargeting
6- β-Adrenergic



Archive of SID
www.SID.ir

شده[1] یعنی استفاده از داروهای حاوی مواد رادیواکتیو، که ممکن است تابش های مختلفی، نظیر آلفا، بتا و گاما با انرژی های مختلف داشته باشند، و بر مبنای ویژگی های آناتومیک یا بیوشیمیایی سلول های سرطانی آنها راهدف قرار می دهند، برای افزایش سمیت در سلول های سرطانی به کار گرفته می شود. در اکثر کاربردهای بالینی از رادیونوکلئید های تابش کننده بتا مثل $^{90}Y$ و$^{131}I$ استفاده می شود که انرژی خود را در طول چند میلیمتر به جا می گذارند. در نتیجه این نوع تابش برای درمان تومورهای نسبتا بزرگ مناسب است[۱]. ازطرفی دیگر یکی از مهمترین مسائل مدیریت سرطان کنترل بیماری متاستاتیک است. این هدف با جایگزینی انرژی تابشی در ابعاد سلولی محقق میشود؛ از این رو ذرات آلفا (هسته اتم هلیم ) که انرژی خود را به سرعت و در مسافتی حدود قطر چند سلول از دست می دهند، عوامل سمی بسیار مناسبی به نظر می رسند.[۲].

بعد از انتخاب رادیو نوکلئید مناسب برای رادیو نوکلئید تراپی هدفگیری شده، نوبت به انتخاب حامل و عامل هدفگیری کننده می رسد. از انواع ترکیبات شیمیایی که می توانند به این منظور به کار روند می توان از : 1-عوامل particulate مثل کولوئیدها، میکروسفرها، و لیپوزومها و۲- آنتی بادی های منوکلونال(MAb) نام برد. دسته اول هدفگیری با تزریق مستقیم دارو در قسمتی از بدن که ایزوله است و تومور در آن قرار دارد (درمان منطقه ای ) صورت می گیرد. اما آنتی بادی های منوکلونا ل به چند دلیل گزینه های مناسب تری برای رادیو نوکلئید تراپی هدفگیری شده با ذرات آلفا به شمار می روند :

۱- قابلیت تشخیص گیرنده های سطح سلول را دارند،

۲- از نظر شیمیایی با بسیاری از رادیو نوکلئید های تابش کننده ذره آلفا به خوبی ترکیب می شوند،

۳- توزیع بیولوژیکی رادیوایمونوکونژوگه، ترکیب MAb با رادیو نوکلئید مورد نظر، تفاوتی با توزیع MAb قبل از نشاندار کردن[2] (قبل از ترکیب با رادیونوکلئید) ندارد و

٤- سیستم های آنتی بادی-آنتی ژن متعددی برای کاربردهای درمانی در انواع سرطان ها موجود است [۳].

بدین ترتیب RIT با ذرات آلفا یعنی درمان با رادیونوکلئیدهای تابش کننده ذره آلفا که توسط MAbها سلول های سرطانی را هدف قرار می دهند، دردو دهه ی اخیربه عنوان یک روش جدید و امیدبخش در درمان سرطان موضوع مورد توجه قرار گرفته است.

در این نوشتار جنبه های مختلف مورد ملاحظه در RIT با ذرات آلفا را مورد بررسی قرار خواهیم داد. اما قبل از آن کمیت ها، مفاهیم، ابزارها یا روش هایی که در متن آمده است را تعریف می کنیم.

الف) دوز جذبی (D)[3] : انرژیی که ذره ی تابشی (در اینجا ذره آلفا) طی حرکت در محیط مادی در واحد جرم به ماده منتقل می کند. آثار بیولوژیکی تابش مستقیماً به این عامل بستگی دارد.

ب) دوزیمتری[4] و میکرودوزیمتری[5]: اندازه گیری دوز جذبی وکمیت های مرتبط با آن برای تخمین آثار اشعه در مقیاس های سانتیمتر (دوز اندام ها) و میکرومتر(دوز سلول ها)

ج) آهنگ انتقال خطی انرژی (LET): مقدار انرژی که ذره طی حرکت در محیط مادی در واحد طول به آن انتقال می دهد. معمولاً بر حسب کیلو الکترون ولت بر میکرومتر (keV/μm) بیان می شود. همانند دوز جذبی رابطه ی مستقیم با آثار بیولوژیک تابش دارد.

1- Targeted radionuclide therapy
2- labeling
3- Absorbed dose (D)
4- dosimetry
5- Microdosimetry



Archive of SID

www.SID.ir

د) اثر بیولوژیکی نسبی(RBE) [1]: نسبت دوز جذبی یک تابش مرجع به دوز جذبی تابش مورد بررسی برای ایجاد یک اثر بیولوژیکی معین در شرایط یکسان.این عامل به نوع و انرژی ذره ی تابشی و نیز شرایط مطالعه بستگی دارد. RBE بالاتر بیانگر آثار بیولوژیکی بیشتر است [٤].

هـ) راکتور[2]: محفظه ای که واکنش های هسته ای با فراهم کردن شرایط انجام واکنش و رعایت نکات ایمنی و حفاظتی در آن انجام می شود.

و) شتابدهنده[3]: محفظه ای که در آن ذرات بارداری مثل الکترون ها، پروتون ها، ویا یون ها توسط میدان های الکترومغناطیسی شتابدار می شوند. این ذرات می توانند در برخورد با هسته ی اتم ها واکنش های هسته ای را سبب شوند.

ز) زنجیره ی واپاشی[4]: مجموعه ای از واکنش های هسته ای متوالی که در طبیعت صورت می گیرد و طی آن رادیو نوکلئیدهای ناپایدار به هسته هایی پایدار تبدیل می شوند.

ح) هسته مادر[5] و هسته دختر[6]: هسته دختر نتیجه ی واپاشی هسته ی مادر است.

ط) ژنراتور[7]: وسیله ای که هسته ی مادر با نیمه عمر طولانی در آن قرار گرفته و هسته ی دختر در فواصل زمانی معین به روش های شیمیایی از آن جدا می شود و در مقاصد پزشکی به کار گرفته می شود.

ی) دوربین گاما[8]: معمول ترین وسیله برای تهیه تصاویری از چگونگی توزیع رادیونوکلئیدی در بدن که با دریافت تابش گامای رادیوداروی تزریق شده، مکان و تراکم آن را مشخص می سازد.

ع) توموگرافی نشر پوزیترون[9](PET) : روشی پیشرفته در تصویربرداری که از دقت بسیار بالایی برخوردار است وبر اساس آشکارسازی فوتون های حاصل از ترکیب پوزیترون، که از رادیوداروی تزریقی گسیل می شود، و الکترون،موجود در ماده، توزیع رادیودارو را نشان می دهد.

## ۲- مسائل RIT با ذرات آلفا

### ۲-۱- رادیونوکلئیدهای تابش کننده ذره آلفا، ویژگی ها و روش های تولید و دسترسی به آنها

رادیوایزوتوپ مناسب برای کاربردهای بالینی باید ویژگی های زیر را داشته باشد:

۱- به طور خالص و با قیمتی منطقی در دسترس باشد.

۲- مشخصه های واپاشی مناسب داشته باشد.

۳- نیمه عمر فیزیکی آن آنقدر بلند باشد تا RIC فرصت کافی برای نفوذ داشته باشد و با جایگزینی فارماکوکنتیک آن در محل تومور سازگار باشد.

٤- اتصال سریع و پایدار به MAb داشته باشد.

۵- به عنوان یک مزیت نسبی تابش گامایی با انرژی مناسب برای تصویربرداری، که بررسی توزیع بیولوژیکی و دوزیمتری را تسهیل می کند، داشته باشد.

1- Relative Biological Effectiveness (RBE)
2- reactor
3- accelerator
4- Decay chain
5- parent
6- daughter
7- generator
8- Gamma camera
9- Positron Emission Tomography(PET)



Archive of SID

www.SID.ir

از بین حدود ۱۰۰ رادیونوکلئید تابش کننده آلفا تنها چند رادیونوکلئید برای کاربردهای درمانی مناسبند.
دسترسی به رادیونوکلئیدها به دو طریق ممکن است :

۱- از طریق زنجیره های واپاشی طبیعی، رادیونوکلئید مورد نظر محصول این واپاشی ها باشد. در برخی موارد که هسته مادر نیمه عمر بلندی دارد، می توان ژنراتور مخصوص آن واکنش را طراحی کرده و مورد استفاده قرار داد.
۲- از طریق واکنش های هسته ای که درون شتابدهنده ها یا راکتورها صورت می گیرد.

جدول رادیوایزوتوپ های گسیلنده ذره آلفا در کارهای درمانی، ویژگی های فیزیکی وروش های دسترسی به آن را نشان می دهد.

جدول ۱: رادیوایزوتوپ های گسیلنده ذره آلفا در کارهای درمانی، ویژگی های فیزیکی وروش های دسترسی به آن [۵ و۶ و۷ و۸].

| رادیوایزوتوپ | نیمه عمر | انرژی ذره آلفا(MeV) | برد(μm) | روش تولید | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | طبیعی | مصنوعی |
| $^{225}Ac$ | ۱۰ روز | ۶ | ۷۰ | زنجیره واپاشی $^{233}U$ $^{225}Ra$ $^{229}Th$ (واپاشی آلفا) | $^{226}Ra(p,2n)^{225}Ac$ |
| $^{224}Ra$ | ۳/۶۶ روز | ۵/۷ | | $^{224}Th$ (واپاشی آلفا) $^{228}Ra$ | |
| $^{223}Ra$ | ۱۱/۴ روز | ۵/۷ | | زنجیره واپاشی $^{227}Ac$ $^{223}Th$ (واپاشی آلفا) $^{227}Ra$ | $^{226}Ra(n,\gamma)^{227}Ac$ |
| $^{213}Bi$ | ۴۵/۶ دقیقه | | ۸۰ | زنجیره واپاشی $^{225}Ac$ | ژنراتور Ac-Bi |
| $^{212}Bi$ | ۶۰ دقیقه | | ۷۰ | زنجیره واپاشی $^{224}Ra$ | ژنراتور Ra-Bi/Pb<br>ژنراتور $^{228}Th$ |
| $^{211}At$ | ۷/۲ ساعت | | ۷۰ | | $^{209}Bi(\alpha,2n)^{211}At$ |
| $^{149}Tb$ | ۴/۱ ساعت | | ۲۶ | | $^{181}Ta(p,spall^{1})^{149}Tb$<br>$^{152}Gd(p,4n)^{149}Tb$ |

### ۲-۲- جنبه های فارماکولوژیک RIC ها

فارماکوکنتیک RICها پیچیده و پیش بینی آنها مشکل است، به این دلیل که همه پارامترهای سیستم بیولوژیک در آن دخالت دارند. این مسأله به طور مستقیم به نوع تومور، میل ترکیبی نسبی و نوع MAb دارد. مثلاً آنتی بادی های بزرگی مثل IgM یا IgG به یک تا دو روز زمان برای متمرکز شدن احتیاج دارند و زمان بقاء آنها هم بیش از دو هفته است. در صورتی که در مورد میکرومتاستازهای موجود در جریان خون و یا بدخیمی های خونی مثل انواع لنفوم و لوکمی طی چند دقیقه پس از تزریق درون وریدی به محل می رسند. وزن

1- Spallation (شکافت)



Archive of SID

www.SID.ir

مولکولی نیز از آنجایی حائز اهمیت است که درآهنگ تصفیه ی کلیوی، نسبت مطلوب جذب بافت های هدف به غیر هدف و سمیت حداقل بافت سالم حاصل شود. نیمه عمر فیزیکی رادیونوکلئیدها باید ۱/۵ تا۳ برابر طولانی تر از زمانی باشد که جذب هدف ازRIC به حداکثر می رسد.

برای افزایش تراکم رادیودارو در بافت تحت درمان و کاهش آن در دیگر بافت ها استراتژی های متفاوتی اتخاذ می شود. استفاده ازعناصری که جذب اختصاصی در بافت خاصی دارند بسیار مطلوب است. به عنوان مثال داروی "آلفارادین"[1] که توسط شرکت "الجتا"[2] ساخته شده برهمین اساس $^{223}Ra$ را که یک فلز قلیایی خاکی است و (همانند کلسیم) جذب اختصاصی در استخوان دارد، برای درمان متاستازهای اسکلتی به کارگرفته است [۹].

استفاده از آنتی بادی های bispecific که امکان "پیش هدفگیری"[3] را فراهم می کنند نیز نتایج جالبی داشته است. در این روش دارو در دو مرحله استعمال می شود. در مرحله ی اول آنتی بادی هدف غیر رادیواکتیو تزریق می شود. این آنتی بادی به گیرنده های تومور متصل و آن ها را قفل می کند.آنتی بادی هایی که آزاد مانده اند از سیستم پاک می شوند.در تزریق دوم RIC تزریق می شود.RIC یک عامل اتصالی دارد که به بازوی قفل نشده ی آنتی بادی bispecific متصل می شود. این عمل باعث می شود که مقدار RIC در گردش خون به حداقل برسد.

همچنین از تداخل های فارماکولوژیک نیزبرای افزایش تراکمRIC در تومور و کاهش آن در بافت های سالم استفاده می شود. به عنوان مثال بکارگیری عوامل بلوکه کننده ی آدرنرژیک بتا[4] که خروجی قلبی را به بافت های سالم بدون تأثیر در جریان خون رگ های enervated تومورکاهش می دهند، ممکن است [۱۰]. در یک روش دیگر محققان ترکیبRIC شامل هسته $^{225}Ac$ را که چهار واپاشی آلفای متوالی دارد ( $^{225}Ac \rightarrow {}^{221}Fr \rightarrow {}^{217}At \rightarrow {}^{213}Bi/{}^{213}Po$ ) را برای حفظ هسته های دختر در محل هسته ی مادر و بالا بردن دوز جذبی درون لیپوزوم ها کپسوله کرده اند که این روش می تواند برای درمان های موضعی – منطقه ای مثل درمان درون صفاق، شریان کبد و یا غلاف نخاعی مناسب باشد[۱۱].

برای بررسی فارماکوکنتیک ذرات آلفا با طول عمر کوتاه، تصویربرداری و/ یا نمونه برداری باید فوراً پس از ترزیق RIC آغاز شود. برای تصویربرداری با دوربین گاما باید انرژی فوتون رادیونوکلئید مورد نظر در محدوده کاری ابزارهای تصویربرداری پزشکی هسته ای باشد. از این حیث $^{149}Tb$ بهترین گزینه است که تابش گامای آن قابل مقایسه با $^{99m}Tc$ می باشد. همچنین $^{149}Tb$ پوزیترون نیز تابش می کند که می توان در تصویربرداری PET از آن استفاده کرد. در مورد رادیوایزوتوپ هایی که تابش گامای مناسبی برای تصویربرداری ندارند می توان یک رادیوایزوتوپ تابش کننده گاما را به MAb متصل کرد. به عنوان مثال $^{111}In$ به همراه آنتی بادی ۷,۱۶,٤ برای بررسی متاستازهای سرطان پستان به کار گرفته شده است[۱۲].

1- Alpharadin TM
2- Algeta
3- Pretargeting
4- β-Adrenergic



Archive of SID

www.SID.ir

### ۲-۳- دوزیمتری

دوزیمتری به روش های مختلف و در سطوح متفاوت اما با یک هدف نهایی مشترک انجام می پذیرد و آن محاسبه دوزی که بـه تومـور و بافت سالم می رسد، تخمینی از اثرات آن و دستیابی به یک مقیاس بندی مناسب دوز یا طراحی درمان[1] می باشد.

#### ۲-۳-۱- دوزیمتری در سطح اعضا

برای تخمین میزان ریسک رادیوایمونوتراپی و برقراری یک توازن میان آسیب به سلول های سرطانی و بافت سـالم بـه کـار مـی رود. دوز تومور با حداکثر دوزی که توسط بافت نرمال قابل تحمل است، محدود می گردد. عضو محدود کننـده دوز بـسته بـه روش و RIC مـورد استفاده متفاوت است. به عنوان مثال در درمان سیستمیک مغز استخوان محدود کننده دوز است و برای رادیونوکلئیدهایی با طول عمر کوتاه کلیه ها می توانند در معرض خطر باشند. دوزیمتری در مقیاس اعضا توسط کمیته MIRD[2] بنا نهاده شد. در طرح ایـن کمیتـه انـدام هـای چشمه(که در حالت ایده آل تومور یا سلول های سرطانی هستند) و اندام هدف (بقیه اعضا) تعریـف مـی شـوند و سـپس دوز جـذبی بـر حسب کسری از انرژی چشمه که در هدف جذب می شود و مقادیر کمی تمرکز رادیودارو در چشمه که از روش های نمونه بـرداری یـا تصویربرداری به دست می آید، محاسبه می گردد. علاوه بر روش های توصیه شده توسط کمیته MIRD، که نرم افزارهایی نیز بر اساس آن به بازار عرضه شده است، محققان با مدلسازی و در نظر گرفتن پارامترهای مختلف فیزیکی و بیولوژیکی مقادیر دوز ارگا ن ها و آثار ناشی از آن را تخمین می زنند. به عنوان مثال اتی[3] و همکاران با بررسی اثر ترمیم و تکثیر سلول ها به این نتیجه رسیدند که احتمال کنترل تومور با کاهش نیمه عمر فیزیکی رادیودارو افزایش می یابد[۱۳]. هارماچر[4] و اسگوروس[5] فرمولی برای تخمـین دوز جـذبی ناشـی از $^{225}Ac$ را بادر نظرگرفتن هسته های دختر و توزیع بیولوژیکی خاص هرکدام، گردش سیستمیک رادیودارو، مدل های سلولی و... ارائه کرده اند[١٤].

#### ۲-۳-۲- دوزیمتری در سطح سلولی (میکرودوزیمتری)

درک صحیح از حساسیت سلول های سالم و سرطانی به تابش، پیش نیاز ارزیابی تأثیر درمانی آن است. دوزیمتری در سطح سلولی توسط روش های محاسباتی صورت می گیرد و معمولا هدف اصلی آسیب پرتوی در سلول که منجر به عقیم شدن سلول ها می شـود، هـسته ی سلول در نظر گرفته می شود[۱۵].همچنین می توان از اتورادیوگرافی، برش های بافت شناسی که توزیع ماده رادیواکتیو در آن مشخص می شود، برای بدست آوردن تصاویری با وضوح زیاد از توزیع رادیونوکلئید در سطح زیرسلولی استفاده کرد و سپس اطلاعات حاصل از ایـن تصاویر وارد محاسبات میکرودوزیمتریک می شوند[١٦].

1- Treatment planning
2- Medical Internal Radiation Dose
3- Atthey
4- hamacher
5- Sgouros



Archive of SID
www.SID.ir

### ۲-۳-۳ دوزیمتری در سطح DNA (نانودوزیمتری)

در سطح DNA و مقیاس نانومتر محاسبات توسط شبیه سازی صورت می گیرد. به عنوان مثال DNA توسط استوانه های به قطر ۱ تا ۱۰۰ نانومتر شبیه سازی شده و انرژی به جا مانده از ذرات آلفا در آن و سپس احتمال شکست رشته DNA را بدست آورده و مقادیر تأثیر بیولوژیکی نسبی (RBE ) را به آن نسبت می دهند.

علیرغم وجود دقتی فزاینده در محاسبات دوز جذبی نمی تواند دقیق باشد. چرا که به دلیل محدودیت دقت اندازه گیری های فیزیکی، توزیع کمی رادیو نوکلئید و زمان سیر آنها در بدن به صورت تقریبی اندازه گیری می شود. حتی اگر بتوان دوز را به طور تقریبی محاسبه کرد نتایج بیولوژیک، ریسک ها و آثار درمانی، به دلیل پیچیدگی های بیولوژیکی تنها حدس زده می شوند.

با این وجود و تا زمانی که محدودیت های ذکر شده باقی است،دوزیمتری برای تخمین خطرات احتمالی و وضع حدود احتیاطی برای مقادیر رادیونوکلئید ها، طرح درمان و بررسی روش های ترکیبی درمانی نامتعارف مثل درمان با چند RIC یا ترکیب درمان با اشعه x و درمان با رادیونوکلئید ها (از جمله رادیوایمونوتراپی با ذرات آلفا) به کار می رود[۱۷].

### ۲-۴ کارازمایی های بالینی

ژورکیچ[1] و همکارانش اولین گروهی بودند که کارازمایی بالینی در انسان را در سال ۱۹۹۶ آغاز کردند. آنها RIC شامل $^{213}Bi$ وآنتی بادی HuM 195 را برای بیماران مبتلا به لوکمی میلوژنز عود کرده یا صعب العلاج به کار بردند. نتایج مطالعه کاهش گذرایی در تعداد سلولهای لوکمی موجود در جریان خون محیطی را نشان می داد. همچنین دوز سلول های سرطانی ۱۰ تا ٤۰ هزار برابر سلول های سالم گزارش شد.

نیلسون[2] و همکارانش فازI مطالعه آلفارادین ($^{223}Ra$) را در بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی سرطان پروستات و پستان به انجام رساندند ودر این مطالعه مشخص گردید که دوزهای درمانی این دارو مسمومیت خونی ایجاد نمی کند[۱۸].

آلن[3] و همکارانش RIC شامل $^{213}Bi$ و آنتی بادی ۹,۲,۲۷ را برای بیماران مبتلا به ملانوما در مرحله ی IV که ملانومای زیرپوستی ثانویه داشتند را بررسی و پاسخ کلینیکی را اثبات کرده اند.همچنین مشخص شد که در بین اعضا کلیه بیشترین دوز را دریافت کرده است[۱۹].

اشمیت[4] و همکاران فاز I کارازمایی بالینی را برای بررسی دوزهای محدود کننده در درمان لنفوم غیر هوچکینی با $^{213}Bi$ به انجام رساندند. داروی آنها توسط آنتی بادی CD20 یا CD33 هدفگیری شده و برای تصویر برداری با $^{111}In$ نشاندار شده بود. نتایج اولیه به دست آمده دریافت قابل ملاحظه ای از دارو در بافت های دیگر نشان نداده است؛ اما لوکوپنیای خفیف در دو بیمار مشاهده شد[۲۰].

نکته ی قابل توجه در این بررسی ها این است که $^{213}Bi$ به دلیل امکان دسترسی راحت تر نسبت به دیگر رادیونوکلئیدها، از طریق ژنراتور $^{225}Ac$-$^{213}Bi$، زودتر از سایر تابش کننده های آلفا به مطالعات بالینی رسیده است؛ اگرچه مطالعات متعدد دیگری در مراکز تحقیقاتی در حال انجام است که امکان استفاده از دیگر رادیونوکلئیدهای تابش کننده آلفا برای انواع سرطان را بررسی می کنند. شرکت الجتا در نروژ در

1- jurcic
2- Nilsson
3- Allen
4- Schmidt



Archive of SID

www.SID.ir

حال مطالعه ی $^{212}Pb$ لیپوزومال (که $^{212}Pb$ در آن به $^{212}Bi$ تبدیل می شود) برای درمان سرطان تخمدان می باشد. همچنین $^{211}At$ در دانشگاه دوک[1]، $^{212}Bi$ در دانشگاه میسوری[2] برای درمان ملانوما و $^{210}Po$ در کنسرسیوم دانشگاه مریلند[3] تحت بررسی است[۲۱].

## ٤- بحث و نتیجه گیری

رادیوایمونوتراپی با ذرات آلفا، که LET بالا و برد کوتاهی دارند، برای کنترل بیماری های متاستاتیک، بدخیمی های خونی مثل انواع لوکمی و لنفوم و درمان های موضعی سرطان مثل درمان درون صفاقی یا درون شریان کبدی بسیار مناسب به نظر می رسد. از بین رادیوایزوتوپ های مناسب کارهای درمانی، اگرچه$^{149}Tb$ بالاترین سمیت را ایجاد می کند، $^{213}Bi$ به دلیل قابلیت دسترسی از طریق ژنراتور $^{225}Ac$- $^{213}Bi$ مناسب ترین گزینه به نظر می رسدبررسی فارماکوکنتیک و دوزیمتری RICها برای تخمین آثار بیولوژیکی تابش کاملاً ضروری است و بدلیل برد کوتاه ذرات آلفا و LET بالا بررسی آثار بیولوژیک از دیدگاه میکرودوزیمتری بسیار ارزشمند خواهد بود[۲۲]. علاوه بر $^{213}Bi$ که در اکثر کارازمایی های بالینی قبلی دربیماری های مختلف مفید و مؤثر مورد ارزیابی قرار گرفته، کارازمایی های بالینی این روش در چندین مرکز تحقیقاتی وبه منظورآزمودن دیگر رادیونوکلئیدها با MAb های مختلف در حال انجام است و پژوهشگران این مراکز امیدوارند تا اواخر دهه ی جاری میلادی داروهای خود را به بازار عرضه کنند.

نهایتاً این که به نظر می رسد مهم ترین مانع بر سر راه اجرای این روش درمانی جدید و امیدبخش در کشورعدم امکان دسترسی به رادیوایزوتوپ های تابش کننده آلفا باشد که امید است در آینده نزدیک شاهد دستیابی محققان عزیزمان به فناوری تولید این رادیوایزوتوپها و به کار گیری آن در درمان بیماران باشیم. ان شاء الله.

## ٥- تشکر و قدردانی

با تشکر از جناب آقای دکتر محمدتقی بحرینی طوسی که مقاله ی حاضر با راهنمایی های ایشان تألیف گردیده است.

1- Duke University
2- University of Missouri
3- University of Maryland Consortium



Archive of SID
www.SID.ir

## منابع


1. Vaidianathan G, Zalutsky MR. Targeted therapy using alpha emitters. Phys Med Biol. 1996; 41:1975-31.
2. Allen BJ. Targeted alpha therapy: evidence for potential efficacy of alpha-immunoconjugates in the management of micrometastatic cancer. Australian Radiology. 1999:43:480-6
3. Larsen RH. Targrted tumor therapy with alpha emitters: advantafes and limitations of immunoconjugates vs other carrier components. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.
4. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), ICRU Report 30: Quantitative Concepts and Dosimetry in Radiobiology, 1979, Washington DC,USA.
5. Apostolidis C, Molinet R, Morgenstern A. Ac-225 production at ITU. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.
6. Mirzadeh S, Boll RA, Garland M. Reactor production of Thorium-229.. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.
7. Beyer GJ, Čomor JJ, Meiderer M, Senekowitsch-Schmidtke R, VaranjeŠ-Durić S, Knzi G, et al.Terbium-149 –an interesting alpha emitter for TAT. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.
8. Pete Shackett. In: McGrew L,editor, Nuclear medicine technology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000pp:356-381.
9. Available from: http://www.algeta.no. Access at Sep. 20, 2006.
10. Ackery D. Principles of radionuclide therapy. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 2nd edition. Printed in Hong Kong: Churchil Livingstone; 1998. p. 1039-42.
11. Sofou S, Thomas JL, Mc Devitt MR, Scheinberg DA, Sgouros G. Liposomal encapsulation of 225Ac for targrted nanogenerator therapy of cancer. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.
12. Song H, Shahverdi K, Riley RT, Yoder B, Fox J, Qi Y, et al. A bone metastasis model absorbed dose-response studies in targeted radionuclide therapy. Proceedings of the EANM[1] 2004 congress; Helsinki.
13. Atthey M, Nahum IE, Flower MA, Mc Cready VR. Effects of cellular repair and proliferation on targeted radionuclide therapy: a modeling study. Phys Med Biol. 2000:45(Note): N15-20.
14. Harmacher KA, Sgouros G. Theoretical estimation of aborbed dose to organs in radioimmunotherapy using radionuclides with multiple unstable daughters. Med Phys. 2001; 28(9):1857-74.
15. Palm S, Humm JL, Rundqvist R, Jacobsson L. Microdosimetry of astatine-211 single cell irradiation: role of daughter polonium-211 diffusion. Med Phys. 2004; 31(2): 218-25
16. Flower MA. Dosimetric considerations. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 2nd edition. Printed in Hong Kong: Churchil Livingstone; 1998. pp. 1043-8.
17. Bardiès M, Myers MJ. Computational methods in radionuclide dosimetry. Phys Med Biol. 1996;41:1941-55.
18. Nilsson S, Balteskard L, Fosså SD, Westlin JE, Bruland ØS, Larsen RH, et al. Phase I study of Alpharadin™ (223Ra), an alpha-emitting bone-seeking agent in cancer patients with skeletal metastases. Proceedings of the EANM[2] 2004 congress; Helsinki.
19. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, Li Y, Tsui W, Graham P, et al. Clinical trial for melanoma intralesional targeted alpha therapy. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.
20. Schmidte D, Neumann F, Antke C, Apostolidis C, Martin S, Morgrnstern A, et al. phase I clinical study on alpha-therapy for Non Hodgkin Lymphoma. Proceedings of the 4th Alpha-Immunotherapy symposium; 2004 Jun 28-29; Düsseldorf, Germany.


1- European Association of Nuclear Medicine
2- European Association of Nuclear Medicine



Archive of SID

www.SID.ir

21. Burns M. New Promise for Therapeutic Radiopharmaceuticals. Available from: http://biotechsystems.com/breakingmarketnews/new_promise_for_therapeutic_radiopharmaceuticals.asp.Mar. 19, 2006. Access at Sep. 20, 2006.
22. Imam SK. Advancements in cancer therapy with alpha-emitters: a review. Int J Radiation Oncology Biol Phys.2001; 51(1):271-80.

Archive of SID



www.SID.ir

# Radioimmunotherapy using Alpha Particles for Cancer Treatment

**M. Naji**
M. Sc. Student in Medical Physics, Mashad Univesity of Medical Sciences, Mashad, Iran.

**Abstract**

Radioimmunotherapy using alpha particles with high LET and short range, is appropriate for metastatic disease, hematologic malignancies: different types of lymphoma and leukemia and regional treatments such as intraperitoneal administration. Within clinical-used alpha emitters, 213Bi has been have the most application because of availability via 225Ac-213Bi generator. Pharmacokinetic of RIC is complicated and difficult to predict. It directly depends on the type of tumor, relative affinity, and the type of MAb. There are different approaches for increasing RIC concentration in tumor cells and decreasing it in normal cells, such as pretargeting methods, using liposomal RICs, using radionuclides with specific absorption in tumor cells and administration of β-adrenergic blocking agents. To scale the dose, it is necessary to understand alpha particle interactions within the cell using microdosimetry approach, but commonly macroscopic distribution of RIC is determined by imaging or sampling then organ doses are calculated with mathematical models and simulations. Clinical trial with alpha emitters was started since 1996 and research groups reported treatment variety of cancers with at least side effects. There are more research activities to optimize RIC combination and administrated doses to produce drugs.

**Keyword:** Alpha Particle, Radioimmunotherapy, Radioimmunoconjugate, Dosimetry, Microdosimetry

Archive of SID



www.SID.ir